

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Directeur : Prof. P. GAUTIER

A propos de deux cas d'Agranulocytose

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Moises MANY
de Tel-Aviv

Thèse N° 2352

GENÈVE
IMPRIMERIE REGGIANI & IACCOUD
1956

A propos de deux cas d'Agranulocytose

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Moises MANY
de Tel-Aviv

Thèse N° 2352



GENÈVE
IMPRIMERIE REGGIANI & JACCOUD
1956

*La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur
le professeur P. Gautier, autorise l'impression de la
présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion
sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 20 décembre 1955.

*Le Doyen :
Fernand CHATILLON.*

Thèse No 2352

A ma famille.

Nous nous permettons d'adresser ici à Monsieur le Professeur Pierre Gautier nos sincères remerciements pour l'aide et les conseils qu'il nous a donnés au cours de l'élaboration de ce travail.

Table des matières

I. Généralités

1. Historique	7
2. Terminologie et définition	8
3. Etiologie et pathogenèse	8
4. Symptomatologie	11
5. Examens de laboratoire	12
6. Diagnostic	13
7. Anatomie pathologique	14

II. Observations cliniques

1. Cas I	15
2. Cas II	16

III. Discussion 19

IV. Pronostic 19

V. Traitement - Conclusions 20

VI. Bibliographie 22

I. Généralités

1. HISTORIQUE

C'est en 1922 que pour la première fois *Schultz* décrit sous le nom d'agranulocytose un syndrome d'étiologie inconnue, auquel il reconnaît une entité clinique. Ce syndrome, observé surtout chez des femmes dans la quarantaine, comporte une angine sévère, une lassitude marquée, un abaissement important du nombre des granulocytes sanguins, pouvant aller jusqu'à leur disparition complète, et une évolution rapide vers la septicémie et la mort. En consultant la littérature antérieure à 1922, on retrouve deux observations, de *Brown* en 1902 et de *Türk* en 1907, qui peuvent être rattachées rétrospectivement à l'agranulocytose. Il est possible que cette affection ait existé avant 1902 sans jamais avoir été décrite : ce n'est qu'à la publication des six cas de *Schultz* en 1922 que l'intérêt général fut attiré sur ce syndrome ; depuis lors de nombreux cas en ont été observés qui ont permis de préciser son tableau clinique.

Il est intéressant de noter dans l'histoire de la maladie que ce n'est qu'en 1877 que *Gowers* mit au point un appareil pour compter les leucocytes. Bien que les modifications du nombre des leucocytes fussent connues en 1845 déjà, lors de la première description de la leucémie, ce n'est qu'à partir de 1892 et grâce aux travaux d'*Erlich* qu'on sut interpréter les différents types de leucocytes et leur répartition dans la formule sanguine.

Il est important aussi de relever que l'agent étiologique de l'agranulocytose est le plus souvent une substance chimique entrant dans la composition de médicaments qui sont tous d'application récente. La première de ces substances, et la plus fréquemment en cause, est l'aminopyrine. L'aminopyrine fut synthétisée en Allemagne par *Stolz* en 1893 et lancée sur le marché sous le nom de Pyramidon en 1897. L'emploi extrêmement répandu de cette préparation est sans aucun doute à l'origine de l'extension de l'agranulocytose à partir de 1922. L'arsphénamine, les préparations à base d'or, le dinitrophénol, les sulfamidés et le thiouracil peuvent également provoquer une agranulocytose ; or, ils sont eux aussi d'application médicale récente. On peut donc légitimement conclure que l'agranulocytose est une maladie relativement nouvelle.

2. TERMINOLOGIE ET DÉFINITION

Cette affection a reçu les noms les plus divers : agranulocytose, angine agranulocytaire, granulocytopénie, agranulose, agranulocytémie, hypogranulocytose, leucopénie idiopathique maligne ou pernicieuse, hypoplasie granulocytaire.

Comme la caractéristique essentielle de son tableau sanguin réside dans la diminution du nombre des granulocytes et souvent aussi dans la diminution du nombre de tous les leucocytes, le terme de leucopénie maligne pernicieuse est justifié. De nombreux auteurs cependant rejettent le terme de leucopénie et même celui de granulocytopénie parce qu'ils désignent une réaction sanguine commune à des affections fort diverses. Nous adopterons donc le terme généralement admis, et choisi par Schultz lui-même, d'agranulocytose.

Par définition, l'agranulocytose est une maladie aiguë fébrile, fréquemment mortelle, due pratiquement toujours à une réaction anormale de l'individu vis-à-vis d'un médicament. Au point de vue hématologique, elle est caractérisée par une réduction en nombre des granulocytes, qui résulte d'un arrêt de maturation de ces cellules au niveau de la moëlle. Les séries rouge et plaquettaire ne sont pas touchées. Cliniquement, on observe toujours des nécroses au niveau de la muqueuse bucco-pharyngée, et souvent au niveau des autres muqueuses. Elles s'accompagnent d'une adénopathie satellite tandis que l'adénopathie généralisée, la splénomégalie et l'hépatomégalie font régulièrement défaut. Les manifestations hémorragiques sont rares.

3. ÉTIOLOGIE ET PATHOGENÈSE

L'agranulocytose se rencontre plus fréquemment chez la femme que chez l'homme, la proportion étant de 3/1. Elle se rencontrait le plus souvent chez l'adulte entre 40 et 60 ans. Plum n'a pu réunir que neuf cas d'agranulocytose avérée chez l'enfant. Depuis, l'introduction des sulfamidés dans la thérapeutique a fait de l'agranulocytose une affection de tous les âges. La majorité des cas évoluent rapidement, on a cependant décrit des formes récurrentes, cycliques et même chroniques.

Trois mécanismes différents peuvent présider à l'apparition de l'agranulocytose :

- a) inhibition de la production des leucocytes par un agent toxique qui appauvrit la moëlle en éléments leucoblastiques ;
- b) inhibition de la maturation des leucocytes qui sont retenus dans la moëlle et ne passent plus dans le sang circulant ;
- c) défaut des facteurs essentiels à la maturation des leucocytes, ce en dehors de toute action d'un agent toxique.

Dans ces deux derniers cas, la moëlle paraît anormalement riche en éléments leucoblastiques, mais cette hyperplasie demeure factice puisqu'elle n'aboutit pas à la production de leucocytes mûrs.

La pathogenèse de l'affection a été décrite par *Roberts* et *Kracke*, qui pensent que les phases du développement de la maladie sont les suivantes :

1° Altération de la moëlle osseuse avec défaut de sa fonction myélocytaire, par aplasie myéloïde ou par arrêt de maturation ;

2° Au bout de quelques jours, diminution progressive du nombre des granulocytes circulants, jusqu'à leur disparition complète ;

3° Apparition des symptômes cliniques de la maladie ;

4° Invasion microbienne des surfaces muqueuses surtout, à la faveur de la défection de la protection granulocytaire ;

5° Septicémie, qui va évoluer vers la mort si la fonction médullaire ne peut être réveillée.

On distingue trois groupes étiologiques dans l'agranulocytose :

I. La maladie de *Schultz*, forme aiguë ou subaiguë, est une réaction allergique de la moëlle à un agent toxique. Dans la plupart des cas cet agent est représenté par un produit pharmaceutique contenant le noyau benzène (C_6H_6). Cet agent n'est pas toujours facile à mettre en évidence.

II. Les formes à évolution plus lente sont dues à une intoxication de la moëlle par des toxines bactériennes ; une infection grave peut jouer le même rôle que les substances chimiques responsables du type I.

III. Dans le « *Begleit Agranulozytose* » ou agranulocytose concomitante de *Rohr*, la chute des granulocytes ne fait qu'accompagner d'autres dyscrasies sanguines, particulièrement l'anémie aplastique et la leucémie aiguë. Ces cas, qui chez l'enfant sont plus fréquents que la maladie de *Schultz*, ne devraient pas être classés sous le titre d'agranulocytose.

L'agranulocytose primaire avec angine, sans cause déclenchante, est très rare. On peut la rencontrer chez le jeune adulte comme symptôme isolé d'une anémie aplastique idiopathique, avec déficience congénitale de la moëlle ; chez l'homme âgé, comme phénomène d'épuisement.

I. *Etiologie médicamenteuse*. — Citons ce qu'en pense *Kracke* en 1931 : « Le fait que l'agranulocytose apparaît surtout en Allemagne et aux Etats-Unis, chez des femmes blanches d'un âge moyen vivant dans des conditions économiques favorables ; le fait qu'elle n'affecte que rarement les nègres ; le fait que les malades ont dans l'anamnèse une thérapeutique chimique antérieure ; le fait que dans ces pays l'emploi des médicaments à base de goudron est courant ; le fait que ces substances contiennent l'anneau benzène en forme altérée ou modifiée, et le fait enfin que le benzène est le dépresseur leucocytaire par excellence — tous ces faits me font croire que cette substance ou ses produits doivent être considérés comme les causes de cette maladie. »

Ce n'est qu'en 1933, à la publication de plusieurs observations condamnant l'aminopyrine, que le travail de Kracke obtient quelque attention. *Madison* et *Squier* rapportent quatorze cas d'agranulocytose chez des patients traités par l'aminopyrine ; la médication fut poursuivie chez six d'entre eux, qui évoluèrent tous vers la mort. Elle fut suspendue chez les huit autres, dont six survécurent. Ces observations sont confirmées par les travaux de *Sturgis* et *Isaacs* et par ceux de *Plum*. *Plum* démontre que la fréquence de l'agranulocytose au Danemark est proportionnelle à l'importance de la vente d'aminopyrine. Il n'en reste pas moins que l'intolérance à l'aminopyrine est rare : sur 400 cas d'arthrite traités par ce produit, seuls 4 développent une agranulocytose.

L'aminopyrine, dérivé de l'antipyrine, est en vente sous forme simple et sous forme combinée. Sa forme simple est brevetée sous le nom de *Pyramidon* ; parmi ses formes combinées, toutes capables d'engendrer l'agranulocytose, citons l'allonal, l'amytal composé, la cibalgine, la neurodyne, la péralga, le pyraminal, la causaline et l'Irgapyrine.

D'autres substances à structure chimique voisine de l'aminopyrine peuvent également être incriminées ; parmi elles, la novaldine, la novalgine et l'antipyrine.

On sait aujourd'hui que des médicaments très divers peuvent jouer le rôle d'agent pathogène :

les sulfamidés — sulfamilamide, sulfapyridine, sulfathiazole, sulfadiazine, succinyl-sulfathiazole ;

le dinitrophénol ;

le thiouracil ;

les sels d'or ;

les arsénicaux organiques — arsphénamine.

Et selon certains auteurs, mais la preuve reste à faire :

les barbituriques ;

la phénacétine ;

la quinine ;

le néostibosan ;

le bismuth ;

les antihistaminiques.

Tous les sulfamidés sont en cause, sauf peut-être la sulfaguanidine, ainsi qu'on s'en aperçut peu de temps déjà après leur introduction dans la pratique médicale. C'est *Plumer* qui en 1937 rapporte le premier cas d'agranulocytose post-sulfamidés. On pense que l'organisme peut s'y sensibiliser selon deux modes différents : ou bien le patient en reçoit de fortes doses depuis un longue durée lorsque apparaît le syndrome ; ou bien il a été traité autrefois, et après un temps de latence l'ingestion d'une dose même faible déclenche la maladie. Les cas où la maladie se déclare vingt-quatre heures après l'ingestion primaire sont des exceptions rares.

L'introduction du thiouracil dans la thérapeutique de l'hyperthyroïdisme a contribué elle aussi à allonger la liste des produits nocifs.

Sur 781 cas traités, 27 présentent une leucopénie légère avec granulocytopénie plus ou moins prononcée. Sur 1091 cas traités, 19 présentent le tableau hématologique et clinique de l'agranulocytose. Il n'y a pas de relation entre la dose de thiouracil et la gravité des phénomènes observés. Quoique moins nocif, la propylthiouracil peut jouer le même rôle.

Selon *Mirick* le traitement aux sels d'or est responsable d'une agranulocytose une fois sur mille ; on n'observe pas non plus de relation entre la dose prescrite et l'importance de la maladie.

Watkins rapporte 17 cas où un barbiturique (amytal, phénobarbital) peut être mis en cause. Mais si l'on rapporte ce chiffre à la consommation considérable de barbituriques qui se fait chaque jour, on peut conclure que cet effet est négligeable.

D'autres auteurs condamnent les antihistaminiques tels que la pyribenzamine et le métaphénylène. D'autres enfin citent la chloromycétine (chloramphénicol).

II. *Etiologie toxi-infectieuse.* — L'agranulocytose peut s'observer au cours d'une infection grave telle que l'ostéomyélite, l'angine de Vincent, l'abcès du foie et les septicémies streptococciques ou staphylococciques. Chez un individu porteur d'une hypoplasie médullaire congénitale, il suffirait d'une infection modérée pour déclencher la maladie.

III. *Pas d'étiologie.* — Dans 40 % environ des cas d'agranulocytose l'étiologie reste encore inconnue ou indéterminée. Normak décrit un cas d'agranulocytose idiopathique chez un enfant de 5 ans. Une anamnèse plus fouillée aurait probablement précisé l'étiologie d'un certain nombre de ces cas.

4. SYMPTOMATOLOGIE

La description princeps de Schultz est caractérisée par un tableau dramatique. L'affection débute par des frissons, une fièvre élevée ; le malade est prostré, il est pâle, parfois légèrement ictérique, tandis que ses muqueuses sont normalement colorées ou cyanotiques. Outre l'angine nécrosante, qui est précoce, on observe souvent des nécroses au niveau des gencives, du palais, du pharynx, des lèvres ou ailleurs dans la bouche ; moins fréquentes sont les lésions nasales, vaginales, anales et cutanées. Elles sont constituées par une ulcération gangréneuse recouverte d'une membrane grisâtre, sans aucune réaction inflammatoire des tissus environnants. Par contre on palpe une adénopathie localisée (alors que l'adénopathie généralisée ne s'observe jamais). La fièvre reste très élevée, le pouls s'accélère et s'affaiblit et la mort survient en quelques jours.

Quand l'anamnèse détaillée est possible, elle révèle une adynamie croissante, qui précède de deux à trois jours le début de la maladie. L'adénopathie (qui peut apparaître au bout de vingt-quatre heures déjà),

les céphalées et les frissons sont quasi constants. Ils peuvent s'accompagner de vomissements, de dyspnée, de confusion mentale — et, dans 10 % des cas selon Plum, de dermatite généralisée.

A cette phase prodromale, qui passe souvent inaperçue, fait suite une phase de latence, marquée seulement par une fatigue extrême, pendant laquelle se produit la chute du taux des leucocytes avec disparition des granulocytes. La résistance fléchit alors et c'est la phase terminale, avec envahissement de tout l'organisme par l'infection, partie des colonies bactériennes habituellement saprophytes.

Selon Plum, l'issue mortelle survient au bout de 3 à 9 jours ; les trois quarts de ses cas existèrent dans les trois jours qui suivirent l'hospitalisation. On a décrit d'autres formes d'évolution plus lente et moins dramatiques dans leur symptomatologie ; elles méritent d'être classées dans le deuxième groupe étiologique de l'agranulocytose (voir page 9), de même que les formes cycliques ou chroniques. Quant aux cas de *Bromford* et *Doan*, qui s'accompagnent d'anémie, ils rentrent dans le troisième groupe, c'est-à-dire l'agranulocytose concomittante de *Rohr*.

Weisman et *Doan* ont donné le nom de neutropénie splénique primaire à une granulocytopénie de type différent de l'agranulocytose : elle s'accompagne de splénomégalie douloureuse et de fièvre ; le médullogramme est normal ou légèrement hyperplasique ; dans un cas on a observé une thrombocytopénie et une dysfonction hépatique. La splénomégalie revêt une importance variable mais elle est constante et la splénectomie apporte toujours la guérison. Le nombre des cas décrits dans la littérature est encore très peu élevé, parmi eux on trouve des formes aiguës, subaiguës, chroniques et même récurrentes.

5. EXAMENS DE LABORATOIRE

Sang

Le symptôme clé est fourni par la granulocytopénie, le taux des granulocytes variant entre 0 et 2 % des globules blancs. Leur noyau est pycnique, leur protoplasme vacuolé et leurs granulations mal colorables. Souvent le nombre total de tous les globules blancs est également abaissé. Dans les cas chroniques il peut baisser jusqu'à 2.000/mm³. Dans les cas aigus, jusqu'à 1.000 et même selon *Fitz-Hugh*, jusqu'à 50/mm³.

Ils sont représentés en majorité par les lymphocytes ; parfois on observe une augmentation relative, ou même absolue, des monocytes, parfois la présence de cellules du type irritatif, dites cellules de *Türk*. Les myélocytes n'apparaissent qu'à l'annonce de la guérison.

Les cas typiques ne s'accompagnent ni d'anémie ni de thrombocytopénie ; les érythrocytes comme les réticulocytes sont normaux. Les temps de saignement et de coagulation ne sont pas allongés.

La vitesse de sédimentation est fortement accélérée.

L'icterus index est légèrement élevé.

Moëlle osseuse

La biopsie comme l'autopsie offrent une image identique : hypo- ou hyperplasie modérée, pauvreté en éléments granulocytes avec tableau d'« arrêt de maturation », c'est-à-dire que les polynucléaires, métamyélocytes et myélocytes font défaut tandis qu'on voit des promyélocytes et myéloblastes. Le nombre des plasmocytes et lymphocytes peut être normal. Les lignes érythroblastiques et mégacaryocytaire sont normales.

Autres examens

L'urine peut contenir des traces d'albumine, mais par ailleurs elle est normale.

Les hémocultures peuvent se révéler positives pour des germes variables. Mais à aucun de ces germes on ne peut reconnaître un rôle étiologique dans l'affection.

6. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le tableau clinique joint aux examens de sang et de moëlle sont assez parlants à la période d'état pour qu'aucun problème de diagnostic différentiel ne se pose. Toutefois, comme le pronostic dépend de la précocité du traitement, on cherchera à préciser le diagnostic avant que tous les éléments du syndrome ne soient réunis. On y sera aidé par les éléments suivants :

a) L'agranulocytose est essentiellement une maladie de l'âge adulte, quoique avec la chimiothérapie moderne les enfants n'en soient pas exempts.

b) L'agranulocytose est une affection brève dont le début est aigu.

c) La leucopénie existe presque toujours et résulte de la baisse des granulocytes. Ceux-ci ne représentent jamais plus du 10 % de tous les globules blancs.

d) Contrairement à ce qui se passe dans la leucémie, on ne trouve pas dans l'agranulocytose d'anémie, de thrombocytopénie ni de tendance aux hémorragies.

e) Il n'y a ni splénomégalie ni hépatomégalie. L'adénopathie, lorsqu'elle existe, reste localisée, le plus souvent à la nuque.

f) L'anamnèse met presque toujours en évidence l'emploi d'un produit chimique dangereux, ou l'existence d'une infection grave.

g) Dans presque tous les cas d'agranulocytose on trouve des lésions nécrotiques des muqueuses, localisées surtout à la muqueuse bucco-pharyngée. Ces lésions existent également dans l'anémie aplastique, la leucémie, la diphtérie et l'angine de Vincent, mais ici la septicémie est accompagnée de leucopénie et des symptômes propres à ces affections.

h) La ponction sternale, outre qu'elle sert à différencier la forme aplastique de l'agranulocytose de la forme d'arrêt de maturation, permet aussi de distinguer entre agranulocytose d'une part et leucémie aleucémique, anémie aplastique ou autres dyscrasies sanguines d'autre part.

7. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A l'autopsie, c'est l'absence de granulocytes qui constitue le signe pathognomonique. Dans les lésions nécrotiques des muqueuses, qui pullulent de bactéries, on reconnaît des plasmocytes et des lymphocytes tandis que les polynucléaires font défaut. On peut trouver des lésions gangréneuses, dépourvues toujours de granulocytes, au niveau du poumon ou du foie, qui est souvent augmenté de volume. La rate est riche en sang, ses follicules lymphatiques sont petits, vides eux aussi de granulocytes. Les ganglions lymphatiques ne sont agrandis que dans le voisinage des lésions nécrotiques ; leur histologie est caractérisée par de l'hyperémie, des hémorragies et un bouleversement de la structure ganglionnaire normale. Quant à la moëlle, son aspect histologique a été traité plus haut.

II. Observations cliniques

CAS I P. M. né le 29 octobre 1950.

Admis à la clinique de pédiatrie le 15 septembre 1952.

A. H. — Rien de particulier.

A. F. — Parents bien portants. Un frère aîné est mort d'une affection pulmonaire.

A. P. — A l'âge de cinq mois, le malade fait une bronchopneumonie suivie de crises d'asthme alternant avec des poussées de furoncles. A l'âge de quinze mois, le malade fait une otite qui s'avère être chronique avec des poussées aiguës. Il est traité pour ces affections par toute la gamme des antibiotiques, y compris la chloromycétine (chloramphénicol), ainsi que par des antihistaminiques (pyribenzamine) et d'autres médicaments. Le malade prend régulièrement du poids et commence à marcher tout seul vers l'âge de quinze mois.

A. A. — Le 8 septembre 1952, le malade fait de nouveau une poussée aiguë d'otite. Il est traité par un spécialiste ORL, mais l'état général s'aggravant, un médecin de la ville est appelé. Il constate alors une fièvre de 40° et un hématome fessier. Il fait faire la formule sanguine, qui montre un tableau d'agranulocytose avec 550 leucocytes/mm³, répartis en 50 % de lymphocytes, 40 % de monocytes et 9 % de granulocytes très jeunes. Les séries érythroblastique et plaquettaire sont normales. C'est alors que le malade est envoyé à la Clinique.

A son arrivée l'enfant est précomateux : il est fébrile, extrêmement pâle, son état de nutrition est bon. Il présente des ulcérations nécrotiques aux joues et au menton ainsi que dans la région pubienne. Le status bucco-pharyngé ne montre aucune particularité, tandis qu'un pus fétide s'écoule des deux oreilles. On palpe de petits ganglions cervicaux. Le foie et la rate ne sont pas augmentés. Au status respiratoire on note une polypnée continue, des ronchi sur les deux plages pulmonaires mais plus nets à droite ; il n'y a aucun signe de foyer parenchymateux. Le rythme cardiaque est accéléré, les bruits sont purs et bien frappés. Les status abdominal et nerveux ne montrent aucune particularité. L'état du malade étant trop précaire, on renonce à la ponction médullaire à l'arrivée. Sans attendre, on lui donne des transfusions, qui sont bien supportées. Les formules sanguines quotidiennes, effectuées à partir du 16 septembre 1952, montrent une amélioration nette.

Le 22 septembre 1952, l'état du malade s'étant un peu amélioré, on pratique une ponction sternale. Le myélogramme est dans l'ensemble moins pathologique que le sang circulant. Il montre une déviation à gauche, vers les formes jeunes de la série granulée, avec quelques rares formes pathologiques. La réaction mono-lymphocytaire est moins marquée que dans le sang.

La thérapeutique consistera par la suite en transfusions quotidiennes, en pentose-nucléotide, en vitamines B et C, en percortène et en anapleptiques. Comme antibiotique on continue d'administrer la chloromycétine prescrite par le médecin traitant, puisque seul ce produit agit *in vitro* sur les staphylocoques et streptocoques qui peuplent le pus des oreilles. La chloromycétine (chloramphénicol) avec son groupe amino-benzène étant considérée comme substance toxique pour la moëlle, on a beaucoup hésité à l'employer. Cependant, comme l'agranulocytose datait d'avant le début de la dernière administration de chloromycétine, et que les précédentes avaient été bien tolérées, on a fait foi au médicament, qui, par la suite, s'est avéré aussi nocif qu'actif.

L'évolution clinique n'a pas été aussi favorable que celle du tableau sanguin ; seules les nécroses guérissent. Les otites persistent et dès le deuxième jour d'hospitalisation se développe un foyer de bronchopneumonie dans la région moyenne du poumon droit, qui progresse inexorablement malgré l'administration d'antibiotiques per os et en aérosols. La respiration est rapide et asthmatiforme. Dans la nuit du 22 septembre 1952, le malade fait une crise de dyspnée aiguë avec quintes de toux et cyanose intense. Une radiographie au lit du malade montre un poumon gauche apparemment normal, tandis qu'à droite le poumon est collabé par un pyopneumothorax. La ponction pleurale permet de mesurer une pression positive de 12 et 3 qui reste équilibrée, et de retirer un pus extrêmement fluide, d'odeur cadavérique, qui contient des streptocoques et des staphylocoques. Selon l'antibiogramme les microorganismes sont sensibles à la bacitracine, malheureusement inutilisable par voie intrapleurale. L'action de la chloromycétine n'est que partielle, tandis que les autres antibiotiques demeurent inactifs.

Dès lors, et malgré les ponctions quotidiennes, les injections pleurales d'antibiotiques, les aérosols de streptomycine, la chloromycétine et l'oxygène en permanence, l'état pulmonaire et l'état général restent très mauvais. Le 28 septembre 1952, le poumon gauche s'infecte à son tour et le malade meurt en asphyxie, alors que l'état du sang est tout à fait satisfaisant.

L'autopsie montre une pneumonie séquestrante et micro-abcédante avec un pyopneumothorax. Les pathologues ne trouvent aucune trace d'infiltrat leucémique. La moëlle osseuse est en état d'activité réactionnelle de toute la série blanche.

CAS II D. C. née le 9 mai 1945.

Admise en Clinique le 3 mars 1951.

A. H. — Rien de particulier.

A. F. — Père ayant fait du service militaire, réformé pour encéphalopathie post-traumatique.

A. P. — Née à terme après une grossesse bien supportée. Poids à la naissance, 2750 gr. A dix mois a fait une coqueluche, et une rougeole à deux ans. Opérée pour amygdales et végétations à trois ans. Convulsions fébriles dont la fréquence va en diminuant (l'enfant n'a pas convulsé au cours de l'affection actuelle). Développement psychomoteur normal (l'enfant est une des premières de sa classe).

A. A. — Le 19 février 1951 l'enfant rentre fiévreuse de l'école : sa température est à 38°. Elle est alors examinée par un médecin de la ville, qui constate une forte angine avec amygdales violacées recouvertes d'un enduit blanchâtre. Un examen bactériologique met du staphylocoque doré en évidence (la malade avait déjà auparavant quelques boutons entre les cuisses). Un traitement à la pénicilline est institué le 20 février 1951, à raison de 3-500.000 unités en une injection par jour, auquel on joint des suppositoires de Bismucône. La malade reste fébrile, sa température atteignant jusqu'à 40,5° et sur sa peau apparaissent des placards urticariens prurigineux. Par ordre du médecin, elle est transférée à la Clinique le 3 mars 1951, où elle arrive hautement fébrile, dans un état d'asthénie et d'adynamie prononcée. On constate alors :

Status. — A la face, un orgelet de la paupière supérieure droite, une vésiculopustule au bout du nez, une tuméfaction de la lèvre supérieure avec croûte, une grosse tuméfaction de la lèvre inférieure avec une croûte noirâtre hémorragico-nécrotique. Au status bucco-pharyngé, la langue, rôtie, porte une ulcération à sa pointe, les amygdales, de grandeur normale, sont rouge violacé, la luette est tuméfiée et enchassée dans un paquet de fausses membranes blanchâtres. La peau des aisselles, de l'abdomen, de la racine des cuisses et du dos présente un erythème gris-rosé. Au pubis, à la face interne des cuisses et sur la grande lèvre droite il y a de nombreuses pustules recouvertes de croûtes noirâtres. A la cuisse gauche on palpe un placard croûteux induré en profondeur. A l'examen cardio-vasculaire, le pouls est rapide, régulier, les bruits cardiaques sont presque claqués. L'auscultation pulmonaire révèle un murmure vésiculaire physiologique, tandis que la malade présente une toux sèche de trachéite. Le foie dépasse le rebord costal de deux travers de doigt, il est indolore. La rate, palpable, semble augmentée de volume et de consistance ferme. L'examen neurologique ne montre rien de particulier.

Pensant à une septicémie ou à une pyémie, on pratique divers examens bactériologiques, mais toutes les cultures restent stériles. Un premier hémogramme, en date du 3 mars 1951, donne le résultat suivant : 2.200 leucocytes par mm³, dont 85 % lymphocytes et 6 % monocytes. Le diagnostic d'agranulocytose est posé.

Le traitement suivant est institué : transfusion sanguine, auréomycine (500 mg.), solucamphre (1 g. de sirop) et désinfection locale par le bleu de méthylène, le stillargol et la poudre sulfastéran.

Evolution. — Pendant les premières 24 heures, l'état de la malade reste grave, elle est agitée, probablement par un prurit intense, et ne

parvient à uriner que vers le soir, après administration d'un goutte à goutte intraveineux ; les urines contiennent 0,5 pour mille d'albumine.

Le 4 mars 1951 l'état de la patiente est stationnaire ; elle est toujours agitée, sa température se maintient entre 39,2° et 40,1°. Le nombre des leucocytes passe, après deux nouvelles transfusions, de 2.100 le matin à 2.800 le soir. De la terramycine est jointe à la thérapeutique instituée la veille.

Le 5 mars 1951 l'enfant est moins bien, de nouvelles lésions cutanées se constituent, son abdomen se ballonne et un gros œdème apparaît dans la région génitale. La température est à 40°. Le chiffre des leucocytes est monté à 4.150. Une nouvelle transfusion est bien supportée, l'enfant passe une bonne nuit.

Le 6 mars 1951 son état semble meilleur, la température est en baisse. A l'auscultation pulmonaire le murmure vésiculaire est presque aboli à la base droite, et remplacé par un double souffle dans la région moyenne. Les vibrations ne sont pas transmises. Une ponction sternale est pratiquée, qui confirme le diagnostic d'agranulocytose. Les leucocytes sanguins sont au nombre de 2.000/mm³, ce sont tous des lymphocytes. La température se maintient à 39° et la malade, agitée, parle comme si elle se croyait à l'école. Nouvelle transfusion, toujours bien tolérée.

Le 7 mars 1951 l'état de la malade est plus ou moins stationnaire, elle délire avec une température de 40°. En radioscopie, le sinus costo-diaphragmatique droit est oblitéré et le diaphragme droit peu mobile ; les anses intestinales sont dilatées par un météorisme important, le foie est agrandi. La rate n'est pas palpable. Une ponction pleurale ramène un liquide séro-sanguinolent. Transfusion.

Le 8 et le 9 mars 1951 la température est en baisse, l'enfant est plus calme, les lésions cutanées s'améliorent lentement. Mais le 14 mars 1951 son état s'aggrave à nouveau ; la température remonte à 40°, le pouls est imperceptible, le rythme cardiaque est très rapide. On auscule des râles sur les deux plages pulmonaires. Il y a un fort météorisme abdominal et de gros œdèmes des régions pubienne et génitale. L'enfant est pré-comateuse. Vers 12 heures la respiration devient très superficielle, le rythme cardiaque se ralentit et la température tombe à 37°. La malade meurt à 14 heures.

Autopsie. — Le diagnostic principal est celui d'agranulocytose avec anémie. La moëlle est de type réticulo-plasmocytaire, sans image de régénération. On note les lésions suivantes : dermite papulo-nécrotique, bronchopneumonie fibrineuse nécrosante avec forte tendance thrombosante, nécrose massive de l'épiglotte, lymphadénite nécrosante hémorragique avec forte réticulose de toute la chaîne aortique et des ganglions inguinaux, souffrance hépatique, forte dysprotidémie avec hyperalbuminémie à 20,5 % et hyperglobulinémie, ascite de 150 cc., œdème rétropéritonéal en gelée, involution thymique et surrénalienne, petit kyste de la glande pinéale.

III. Discussion

Le diagnostic d'agranulocytose chez l'enfant doit être posé avec une grande circonspection, en raison de sa rareté comparativement à la leucémie et à l'anémie aplastique, avec lesquelles elle est parfois confondue. Passant en revue 40 cas d'agranulocytose infantile cités dans la littérature, Plum démolit le diagnostic de 31 d'entre eux, 9 seulement satisfaisant aux critères de l'agranulocytose. Les 88 cas qu'il a observés personnellement ne comprennent pas un seul enfant.

Les critères essentiels du diagnostic sont représentés par le myélogramme et l'évolution : dans la catamnèse, la guérison exclut tant la leucémie que l'anémie aplastique.

Le myélogramme dans notre premier cas fut considéré comme typique de l'agranulocytose, diagnostic que suggérait en outre l'absence de phénomènes hémorragiques (ce qui parlait contre une leucémie ou une anémie aplastique) : la moëlle était hypoplasique, elle contenait quelques granulocytes mûrs, en beaucoup moins grand nombre que les formes immatures. A la phase aiguë elle contenait avant tout des lymphocytes. Lors d'une amélioration apparurent de grands mononucléaires atypiques. Ces cellules ont été décrites par *Fitz-Hugh* et *Krumbhaar* d'une part, qui les considèrent comme des myéloblastes ; par *Thaddéa* et *Bakalos* d'autre part, qui en font les cellules-mères des monocytes sanguins. La série érythroblastique n'a jamais présenté d'altération.

Selon *Rohr*, la moëlle osseuse est toujours atteinte d'une manière diffuse dans l'agranulocytose par allergie médicamenteuse ou autre, alors qu'on peut observer des lésions en foyer dans l'agranulocytose due à une intoxication bactérienne.

Dans l'anamnèse de notre premier cas, on relève l'administration d'antihistaminiques sous forme de pyribenzamine, pour combattre des crises d'asthme, et de chloromycétine comme antibiotique. Ces deux médicaments sont vraisemblablement responsables de la maladie. Ainsi étiologie, tableau clinique, évolution confirment le diagnostic.

Dans l'anamnèse de notre second cas, par contre, seule l'infection peut être relevée comme agent étiologique ; ce cas doit donc être classé dans le groupe des agranulocytoses par intoxication bactérienne.

IV. Pronostic

Jusqu'à l'introduction des sulfamidés et des antibiotiques dans le monde de la thérapeutique, le pronostic était très grave. Plum enregistre une mortalité de 84 % sur une série de 88 cas. D'autres statistiques donnent une mortalité qui varie entre 70 et 90 %.

Les signes défavorables sont la confusion mentale, la somnolence, la jaunisse, les nécroses cutanées, une valeur leucocytaire qui tombe en dessous de 1.000/mm³ et une disparition complète des granulocytes. La mort survient par septicémie, par pneumonie ou par hémorragie à partir d'une nécrose.

La guérison est annoncée par la réapparition des éléments granulés dans le sang. Ce sont les myélocytes et les métamyélocytes qui apparaissent les premiers, les neutrophiles segmentés les derniers. La réaction leucocytaire est rapide et la leucocytose peut atteindre des chiffres élevés. La présence et surtout la persistance des monocytes passe pour un bon signe.

Grâce aux possibilités nouvelles d'examen bactériologiques (anti-biogramme, par exemple) on est en mesure aujourd'hui de traiter plus efficacement l'agranulocytose ; de ce fait son pronostic se présente sous des couleurs moins sombres qu'autrefois.

V. Traitement - Conclusions

Il est difficile de porter un jugement sur chacune des thérapeutiques proposées dans l'agranulocytose : souvent le malade est hospitalisé dans un état si grave qu'il meurt avant d'avoir pu bénéficier d'aucun traitement. Ou bien la sévérité du cas justifie l'application de plusieurs thérapeutiques simultanées. Enfin la rareté relative des cas fait qu'aucun auteur, jusqu'à cette date, n'est arrivé à des conclusions définitives sur une thérapeutique efficace.

La première démarche doit avoir pour but de déterminer l'agent étiologique, afin d'en suspendre l'administration. Puis on cherchera à stimuler la production des granulocytes et à combattre l'infection.

Pour stimuler la production des leucocytes, *Reznikoff* préconise l'emploi des dérivés de l'acide nucléique sous forme de pentose-nucléotide et de nucléinate de Na. Cette méthode, qui jouit actuellement d'une grande popularité, est suggérée par les résultats obtenus sur l'animal de laboratoire avec ces substances, qui déterminent une hyperleucocytose. *Jackson* recommande l'injection intra-glutéale quotidienne de quatre doses de 10 cc. chacune. La valeur de cette méthode est mise en doute par les travaux de *Rohr*.

On donne couramment des transfusions de sang normal, que *Rohr* propose d'injecter en petites quantités répétées. Mais les résultats sont peu concluants et certains auteurs pensent même que l'effet est nul.

En prescrivant de la moëlle et des extraits de moëlle per os, *Griffin* et *Watkins* ont enregistré des résultats prometteurs. Cette méthode s'est en tout cas révélée efficace chez l'animal de l'aboratoire.

L'irradiation des os longs par les rayons X n'a donné aucun résultat tangible, et aujourd'hui la radiothérapie est abandonnée.

Malgré des expériences encourageantes sur l'animal de laboratoire, l'application de l'acide folique en clinique n'a apporté que des déceptions.

Par contre, l'injection intraveineuse de pyridoxine (vitamine B₆) en solution à 10 % à raison de 50-200 mg. par jour a eu un effet favorable sur plusieurs cas traités par *Cantor* et *Scott*, effet qui a été confirmé par d'autres auteurs. *Vomizer* recommande même l'adjonction de pyridoxine à tout traitement au thiouracil, à titre prophylactique.

Depuis 1951, *Hart* et ses collaborateurs ont employé avec succès la cortisone et l'ACTH.

Enfin, mesure importante à observer si l'on veut stimuler la production leucocytaire, le malade doit être mis au repos complet ; on lui prescrira un régime riche en vitamines.

Pour combattre l'infection et juguler l'invasion microbienne de l'organisme, l'emploi de toute la gamme des antibiotiques excepté la chloromycétine reste le moyen le plus efficace et forme la thérapeutique de choix.

Il ne reste plus qu'à discuter les mesures prophylactiques à observer pour prévenir la maladie. Tout patient traité par l'une des substances capables de provoquer l'agranulocytose doit être l'objet d'une surveillance stricte. S'il subit son traitement en dehors d'une institution hospitalière, il doit être informé des symptômes de la maladie, et dès leur apparition se présenter immédiatement chez son médecin traitant.

On ne peut trop répéter l'importance capitale des examens sanguins avant, pendant et après de tels traitements. En faire une routine serait le meilleur moyen de dépister la maladie à son début et permettrait de la traiter avant qu'elle ne soit trop avancée.

VI. Bibliographie

1. Albahary, C. — Schultz's Disease ; Cryptogenic Reactional Agranulocytosis. *Presse Méd.*, 58, 278, 1950.
2. Bromfow, R. R. and Rhoads, C. P. — Refraction Anemias. *Quart. J. Med.* 10, 175, 1941.
3. Brown, P. K. and Ophuls, W. — A Fatal Case of Acute Primary Infections Pharyngitis with Extreme Leukopenia. *Am Med.* 3, 649, 1902.
4. Bruck, E. — Agranulocytosis in Childhood. *Am. J. Dis. Child.*, 73, 186, 1947.
5. Cahan, A. M. — Agranulocytosis Following Pyribenzamine. *New Eng. J. Med.* 241, 865, 1949. Ref. : *J. A. M. A.* 143, 741-742, 1950.
6. Cantor, M. M. and Scott, J. W. — *Canad. Med. Assoc.*, 52, 368.
7. Fitz-Hugh, T. and Gomroe, B. I. — Agranulocytic Angina : Study Based on 18 Cases with Necropsies. *Am. J. Med. Sc.*, 185, 552, 1933.
8. Giffin, H. Z. and Watkins, C. H. — Administration of Yellow Bone Marrow in Agranulocytic Angina. *Minnesota Med.*, 21, 62, 1938.
9. Goldman, A. and Haber, M. — Acute Complete Granulopenia with Death Due to Dinitrophenol Poisoning. *J. A. M. A.*, 107, 215, 1936.
10. Hart, F. D., Wraith, D. G. and Mansell E. J. B. — *Brit. Med. J.*, 1273, 1952.
11. Jackson, H. and Tighe, T. G. — An Analysis of the Treatment and Mortality of 390 Cases of Acute Agranulocytic Angina. *New Eng. J. Med.*, 220, 729, 1939.
12. Kracke, R. R. — Recurrent Agranulocytosis. *Am. J. Clin. Path.* 1, 385, 1931.
13. Madison, F. W. and Squier, T. L. — Etiology of Primary Granulocytopenia. *J. A. M. A.*, 102, 755, 1934.
14. Mallarmé J. — Schultz's Disease. *Sang.*, 16, 301-311, 1944-45.
15. Mirick, G. S. — Fatal Agranulocytosis Following Gold Therapy. *Am. Rev. Tuberc.* 41, 344, 1940.
16. Moore, F. D. — Toxic Manifestations of Thiouracil Therapy. *J. A. M. A.*, 130, 315, 1946.
17. Normak, A. — Ein Fall von Agranulozytose (Schultz) im Kindesalter. *Upsala Lakaref. Forh.*, 45, 9, 1939.
18. Plum, P. — Agranulocytosis Due to Amidopyrine ; Experimental and Clinical Study of 7 New Cases. *Lancet*, 1, 14, 1935.
19. Plum, P. — Clinical and Experimental Investigations in Agranulocytosis. London, H. K. Lewis & Co., Ltd., pp. 410, 1937.
20. Plumer, H. E. — Correspondence. *New Eng. J. Med.* 216, 711, 1937.
21. Reznikoff, P. — Nucleotide Therapy in Agranulocytosis. *J. Clin. Invest.*, 9, 381, 1930.
22. Roberts, S. R. and Kracke, R. R. — Agranulocytosis : Its Classification, Cases and Comments Illustrating the Granulocytopenic Trend from 8000 Blood Counts in the South. *Am. Int. Med.*, 5, 40, 1931.

23. Rohr, K. — Der heutige Stand der Agranulozytoseforschung. *Helvet. Med. Acta*, 6, 611, 1939.
 24. Rosenthal, N. and Vogel, P. — Granulocytopenia Caused by Sulfapyridine in Children. *J. A. M. A.*, 113, 584, 1939.
 25. Schultz, W. — Über eigenartige Halserkrankungen. *Deutsch med. Wschr.* 48, 1495, 1922.
 26. Strong, P. S. — Granulocytopenia. *Am. J. Dis. Child.*, 61, 445, 1941.
 27. Sturgis, C. C. and Isaacs, R. — Observations Concerning Etiology of Agranulocytosis. *Tr. A. Am. Physicians*, 49, 328, 1934.
 28. Thiele, W. — Prophylaxis and Therapy. *Folia Haem.*, 70, 124-126, 1950.
 29. Turk, W. — Septische Erkrankungen bei Verkummerung des Granulocyten-systems. *Wien, Klin. Wschr.*, 20, 157, 1907.
 30. Watkins, C. H. — The Possible Role of Barbiturates and Amidopyrine in the Causation of Leukopenic States. *Proc. Staff Meeting, Mayo Clinic*, 8, 713, 1933.
 31. Weissman, B. K. and Doan, C. A. — A Newly Recognised Granulocytopenic Syndrome Caused by Excessive Splenic Leukolysis and Successfully Treated by Splenectomy. *J. Clin. Invest.*, 18, 473, 1939.
-

